

University of Groningen

Intramolecular carboxyl-catalyzed hydrolysis of sulfonamides

Graafland, Teunis

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1981

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Graafland, T. (1981). Intramolecular carboxyl-catalyzed hydrolysis of sulfonamides. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

(9)

(10)

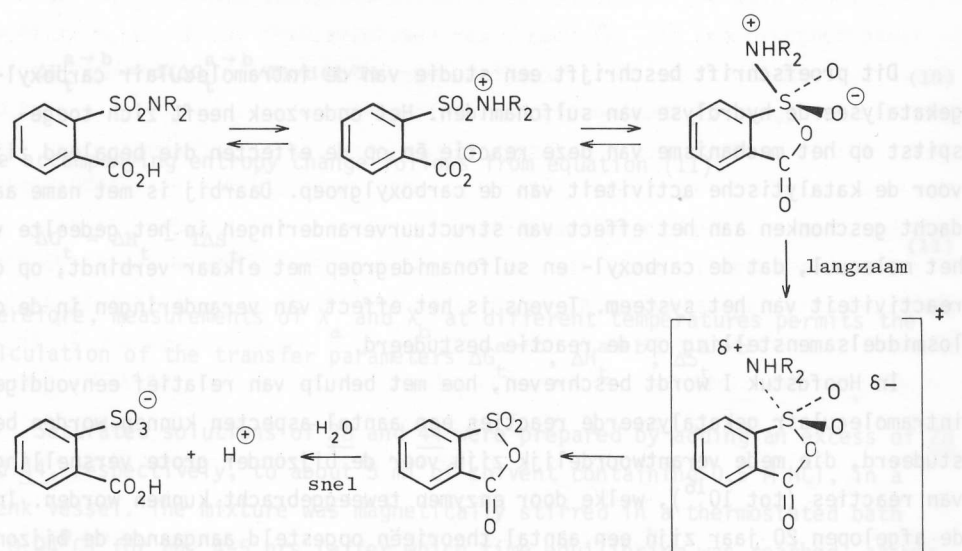
(11)

Dit proefschrift beschrijft een studie van de intramoleculair carboxyl-gekatalyseerde hydrolyse van sulfonamiden. Het onderzoek heeft zich toege-
spitst op het mechanisme van deze reactie én op de effecten die bepalend zijn
voor de katalytische activiteit van de carboxylgroep. Daarbij is met name aan-
dacht geschonken aan het effect van structuurveranderingen in het gedeelte van
het molecuul, dat de carboxyl- en sulfonamidegroep met elkaar verbindt, op de
reactiviteit van het systeem. Tevens is het effect van veranderingen in de op-
losmiddelsamenstelling op de reactie bestudeerd.

In Hoofdstuk I wordt beschreven, hoe met behulp van relatief eenvoudige
intramoleculair gekatalyseerde reacties een aantal aspecten kunnen worden be-
studeerd, die mede verantwoordelijk zijn voor de bijzonder grote versnellingen
van reacties (tot 10^{16}), welke door enzymen teweeggebracht kunnen worden. In
de afgelopen 20 jaar zijn een aantal theorieën opgesteld aangaande de bijzon-
der grote katalytische activiteit van enzymen. Ondanks de grote verscheiden-
heid van deze theorieën, wordt het bijeenbrengen van de reactanten aan het ac-
tieve centrum van het enzym veelal gezien als een belangrijke bijdrage tot de
verlaging van de vrije enthalpie van activering van de reactie. Daarbij wordt
verondersteld, dat het verlies aan entropie van het substraat wordt gecompene-
seerd door de bindingsenthalpie (ΔH_{int}) tussen substraat en enzym. Uitgebreid
onderzoek van dergelijke effecten is bijzonder moeilijk voor enzymgekataly-
seerde reacties. Daarom worden deze aspecten doorgaans bestudeerd aan model-
processen, zoals intramoleculair gekatalyseerde reacties. Het substraat in
een dergelijk intramoleculair proces wordt beschouwd als een model voor het
enzym-substraatcomplex. Zoals uit vele studies van intramoleculair gekataly-
seerde reacties blijkt, kunnen de versnellingen bij dit proces ten opzichte
van het bimoleculaire proces bijzonder groot zijn (tot 10^{13} M), indien er
sprake is van een "hechte overgangstoestand", zoals bij nucleofiele katalyse.
Dit biedt eveneens de mogelijkheid om uitgebreid mechanistisch onderzoek te
doen aan reacties die, intermoleculair gekatalyseerd, slechts onder extreme
omstandigheden verlopen.

Een voorbeeld van een dergelijke reactie is de hydrolyse van sulfonami-
den, welke slechts in de aanwezigheid van geconcentreerde zuren verloopt. In
de aanwezigheid van een carboxylgroep in een geschikte positie in hetzelfde

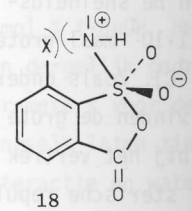
molecuul vindt echter een relatief zeer snelle hydrolyse plaats. In Hoofdstuk II wordt het mechanisme van dit proces geanalyseerd aan de hand van kinetische gegevens. Het karakteristieke $\log k_{\text{obsd}}$ versus pH-profiel voor de intramolecu-



laar gekatalyseerde reactie toont aan, dat de ongedissociëerde carboxylgroep bij de reactie is betrokken. Aangenomen wordt, dat in de eerste stap van dit proces een snelle protonoverdracht plaatsvindt van de carboxylgroep naar het stikstofatoom van de sulfonamidegroep. Aangezien de pK_a van het geconjugeerde zuur van het sulfonamide in α, α, α -trifluor-N-fenyl-N-methyl-*o*-tolueensulfonamide (14) -7.45 blijkt te zijn, is de evenwichtsconstante voor de protonoverdracht ongeveer 10^{-11} . Vervolgens vindt een nucleofiele aanval plaats van het carboxylaatanion op het zwavelatoom. Hoewel in de literatuur veelal wordt verondersteld, dat nucleofiele substituties aan sulfonylverbindingen verlopen via een concerted mechanisme, suggereren de Hammett ρ -waarde en de Brønsted β -waarde voor de carboxylgroep in een serie 4- en 5-gesubstitueerde 2-carboxy-N,N-dimethylbenzeensulfonamiden (21 en 22), dat de vorming van het cyclische gemengde anhydride verloopt via een pentagecoördineerd zwavelintermediair (zie Schema). De ρ -waarde voor de carboxylgroep is -0.54 en voor de sulfonylgroep -0.58. De β -waarde voor de carboxylgroep is 0.72. Zij zijn in overeenstemming met een volledig gevormde (carboxylaat) zuurstof-zwavelbinding in de overgangstoestand. De hydrolyse van het gemengd anhydride tot het sulfocarbonzuur is niet snelheidsbepalend, aangezien snelheidsmetingen aan cyclische gemengde

anhydriden aantoonde dat de snelheid van de hydrolyse van sulfonamiden onder deze omstandigheden

Verdere aanname is dat het intermediair tijdelijk bestaat uit een serie afgeleide van een hypothetische deeltje, dat intermediair werd gevormd. De totale energie van het maximum bij een S-N binding is lager dan de energie van het deel van een serie structuren, die het deeltje vertoont. Het deeltje is bij $\angle NSC = 90^\circ$. Het deeltje wordt gezien als een reactieintermediair, waarvan de hydrolysesnelheden (t. m. v. de structuur, waarin het v. d. structuur 18). De

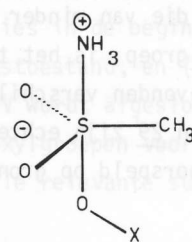


de trigonale bipyramidale structuur, die zich mee dan in het

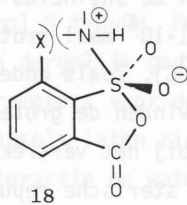
In Hoofdstuk II wordt de tiveringingsparameter van een groot aantal

anhydriden aantonen, dat hun hydrolysesnelheid meer dan 10^4 maal groter is dan de snelheid voor de intramolecuair carboxyl-gekatalyseerde hydrolyse van sulfonamiden onder dezelfde omstandigheden.

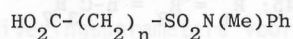
Verdere aanwijzingen voor het optreden van een pentagecoördineerd zwavel-intermediair tijdens de intramolecuair gekatalyseerde reactie zijn verkregen uit een serie *ab-initio* MO-berekeningen aan het hypothetische deeltje I, dat als model voor het intermediair werd gekozen (Hoofdstuk III). De totale energie van het deeltje bereikt een minimum bij een S-N bindingsafstand van 2.28 Å. De totale energie van Ia ligt meer dan 25 kcal mol⁻¹ lager dan de energie van de meest stabiele van een serie structurele isomeren. De energie van het deeltje vertoont een zeer scherp minimum bij $\angle NSC = 90^\circ$. Dit moet als voornaamste oorzaak worden gezien van de opvallend lage hydrolysesnelheden (t.o.v. vergelijkbare modelsystemen) van een aantal sulfonamiden, waarin het vertrek van het amine wordt gehinderd (door de groep X in structuur 18). De totale energie bereikt een minimum voor $\angle O_aSC = 81^\circ$, hetgeen in overeenstemming is met de waargenomen, relatief hoge, snelheden voor de intramolecuair carboxyl-gekatalyseerde hydrolyses van sulfonamiden, waarbij een 4-ring in de overgangstoestand wordt gevormd. Een mogelijke verklaring voor de vrij kritische hoekafhankelijkheid van de energie voor de beide apicale groepen wordt gegeven in termen van het optreden van 3d-orbitaldeelname aan de apicale hybridebindingen in de trigonale bipyramide. Dit brengt een grotere ruimtelijke gerichtheid met zich mee dan in het geval van orbitals met aanzienlijk s-karakter.



I a: X = -CHO
b: X = -H

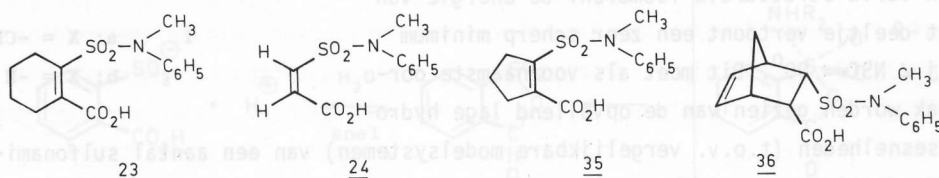


In Hoofdstuk IV worden de snelheidsconstanten en de thermodynamische activeringsparameters voor de intramolecuair carboxyl-gekatalyseerde hydrolyse van een groot aantal structureel verwante sulfonamiden met elkaar vergeleken.

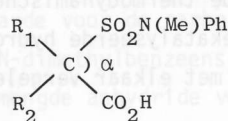


28: n = 1 29: n = 3
11: n = 2 30: n = 4

In de serie 11, 28-30 wordt een maximum in de hydrolysesnelheid gevonden voor 11, waar een 5-ring in de overgangstoestand wordt gevormd. Een analyse van de activeringsparameters laat zien, dat de katalytische efficiëntie van de carboxylgroep in belangrijkste mate wordt bepaald door de ringspanning in de cyclische overgangstoestand [zo is ΔH^\ddagger voor de hydrolyse van 28 8 kcal mol⁻¹ groter dan ΔH^\ddagger voor de hydrolyse van 11 (in 1:1 (v/v) EtOH-H₂O)]. Een tweede factor, die van minder groot belang is voor de katalytische efficiëntie van de carboxylgroep, is het toenemende aantal rotatievrijheidsgraden bij toenemende n. De gevonden verschillen in de activeringsentropieën voor de hydrolyses van 11, 28 en 29 zijn echter groter dan de 4.5 eu per rotatievrijheidsgraad, die wordt voorspeld op grond van een studie van een groot aantal ringsluitingsreacties.



In de serie sulfonamiden 23, 24, 35 en 36, welke alle een 5-ring vormen in de overgangstoestand, komen zeer grote verschillen voor in de snelheidsconstanten voor hydrolyse (k_{obsd} voor hydrolyse van 36 is $6.1 \cdot 10^4$ maal groter dan k_{obsd} voor hydrolyse van 35 in 1:1 (v/v) EtOH-H₂O bij 75°C). Zoals onder andere blijkt uit de röntgenstructuren van de verbindingen, vinden de grote verschillen in k_{obsd} hun oorsprong in: (1) sterische hinder bij het vertrek van de "leaving group" (in 23 en in mindere mate in 35), (2) sterische repulsie tussen de sulfonamide- en carboxylgroep in de begintoestand (in 23, 24 en 36) en (3) het wegbuigen van de carboxyl- en sulfonamidegroep van elkaar, hetgeen ringsluiting bemoeilijkt (in 35).



28: $R_1 = R_2 = H$

43: $R_1 = R_2 = CH_3$

44: $R_1 = R_2 = C_2H_5$

45: $R_1 = R_2 = n-C_3H_7$

37: $R_1 = H$; $R_2 = CH_3$

38: $R_1 = H$; $R_2 = C_2H_5$

39: $R_1 = H$; $R_2 = n-C_3H_7$

40: $R_1 = H$; $R_2 = i-C_3H_7$

41: $R_1 = H$; $R_2 = CH_2C_6H_5$

42: $R_1 = H$; $R_2 = n-C_{16}H_{33}$

Röntgenstru
bij toenemende g
C-S bindingsleng
44 (105°). De wa
neemt eveneens t
(een factor 335
toren: (1) ongun
stand, die gedeel
nomen ringspanni
een tabel met de
tramoleculair ca
den.

Hoofdstuk V
sulfonamiden in
zoutoplossingen.
van sulfonamiden
stijgt bij toene
respectievelijk
molfractie". Een
drofobe interact
6 mol % *t*-BuOH.
een dergelijk ge
parameters voor
mengsels laten z
interactie en wa
11, 43 en 44 in
bij toevoegen v
gangstoestand,
EtOH. Deze anal
transfer voor 2
ringsparameters
H₂O mengsels g
goede verklari
Een analy
in een aantal
voegen van zo
duidelijk com
zouteffecten

Röntgenstructuren van de sulfonamiden 28, 38, 43 en 44 laten zien, dat bij toenemende grootte van de substituenten R_1 en R_2 de hoek α afneemt en de C-S bindingslengte toeneemt. De hoek α neemt niet verder af gaande van 43 naar 44 (105°). De waarde van k_{obsd} voor intramoleculair gekatalyseerde hydrolyse neemt eveneens toe in de serie 28, 37-45 bij toenemende grootte van R_1 en R_2 (een factor 335 gaande van 28 naar 45). Dit wordt toegeschreven aan twee factoren: (1) ongunstige non-bonded Van der Waals interacties in de begintoestand, die gedeeltelijk worden opgeheven in de overgangstoestand, en (2) afgenomen ringspanning in de overgangstoestand. Hoofdstuk IV wordt afgesloten met een tabel met de "effectieve molariteiten" van de carboxylgroepen voor de intramoleculair carboxyl-gekatalyseerde hydrolyses van alle relevante sulfonamiden.

Hoofdstuk V beschrijft de resultaten van de hydrolyses van een aantal sulfonamiden in een serie gemengde waterige oplosmiddelen en in een serie zoutoplossingen. De thermodynamische activeringsparameters voor de hydrolyse van sulfonamiden 11 en 24 in $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ mengsels laten zien, dat ΔG^\ddagger langzaam stijgt bij toenemende $t\text{-BuOH}$ concentratie, terwijl ΔH^\ddagger en $-T\cdot\Delta S^\ddagger$ een minimum, respectievelijk een maximum, vertonen bij $n_{\text{H}_2\text{O}} = 0.94$, de zogenaamde "magische molfractie". Een dergelijk gedrag is in overeenstemming met het maximum in hydrofobe interactie tussen de begintoestand (van het substraat) en $t\text{-BuOH}$ bij 6 mol % $t\text{-BuOH}$. Het overeenkomstige carbonamide van 24 (61) vertoont eveneens een dergelijk gedrag in $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ mengsels. De thermodynamische activeringsparameters voor de hydrolyse van sulfonamiden 11, 28, 43 en 44 in $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ mengsels laten zien, dat twee effecten een belangrijke rol spelen: hydrofobe interactie en waterstofbruginteractie. Hydrofobe interacties domineren voor 11, 43 en 44 in de begintoestand, hetgeen leidt tot een afname van ΔH^\ddagger en ΔS^\ddagger bij toevoegen van EtOH . Waterstofbruginteracties domineren voor 28 in de overgangstoestand, hetgeen leidt tot een toename van ΔH^\ddagger en ΔS^\ddagger bij toevoegen van EtOH . Deze analyse wordt ondersteund door de thermodynamische parameters van transfer voor 28 en 44, gaande van H_2O naar 1:3 (v/v) $\text{EtOH-H}_2\text{O}$. De activeringsparameters voor de hydrolyse van 11, 28, 43 en 44 in $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ en $\text{DMSO-H}_2\text{O}$ mengsels gedragen zich op dezelfde manier als in $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ mengsels. Een goede verklaring ontbreekt hier echter nog voor.

Een analyse van de activeringsparameters voor de hydrolyse van 11 en 44 in een aantal waterige oplossingen van anorganische zouten toont aan, dat toevoegen van zout tot 2 M weinig invloed heeft op de ΔG^\ddagger . Er is echter wel een duidelijk compenserend gedrag van ΔH^\ddagger en ΔS^\ddagger . De volgorde in de positieve zouteffecten is: $\text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{H}^+ > \text{Na}^+ \approx \text{K}^+ > \text{NH}_4^+ > \text{Cs}^+ > \text{Me}_4\text{N}^+ > \text{n-Bu}_4\text{N}^+$

en $\text{Cl}^- \approx \text{Br}^- > \text{ClO}_4^- > \text{HSO}_4^-$. De zouteffecten worden verklaard in termen van electrostatistische veldeffecten van de ionen, welke opereren via gepolariseerde watermoleculen in de watermantels van de begintoestand en de overgangstoestand van de reactie. De activeringsparameters voor de hydrolyse van 11 als functie van de $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ molaliteit laten een zeer kleine verandering van ΔG^\ddagger zien, terwijl ΔH^\ddagger en ΔS^\ddagger zeer grote, compenserende veranderingen vertonen ($5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ en 18 eu, respectievelijk, gaande van H_2O naar $0.8 \text{ M } n\text{-Bu}_4\text{NBr}$). Dit suggereert het optreden van dominerende hydrofobe interacties tussen het apolaire substraat en het hydrofobe $n\text{-Bu}_4\text{N}^+$ cation. Opvallend is, dat voor de hydrolyse van 11 in H_2O en in 0.4 M en $0.8 \text{ M } n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ een isokinetische temperatuur ($T_c = 303 \text{ K}$) wordt gevonden wanneer $-\log k_{\text{obsd}} \cdot T^{-1}$ wordt uitgezet tegen T^{-1} .

1. L. Wilhelmy,
2. S. Arrhenius
3. a) H. Eyring
b) M.G. Evans
4. R.W. Alder, Wiley-Interscience
5. "The Enzymes", New York, Vol. 1 (1969).
6. W.P. Jencks, New York (1969).
7. J. von Liebig
8. E. Fisher, C
9. J.B. Sumner,
10. D.M. Blow, A
11. R. Lumry and
12. Reference 6,
13. D.E. Koshland
14. D.E. Koshland
15. a) D.E. Koshland
b) D.E. Koshland
c) A. Dafforn
2463 (1971)
d) A. Dafforn
e) A. Dafforn
779 (1973)
16. a) D.R. Storm
445 (1970)
b) D.R. Storm
mun. 2, 85
c) D.E. Koshland
D.R. Storm
d) D.R. Storm
e) D.R. Storm
17. T.C. Bruice,
18. T.C. Bruice,
658 (1971).
19. W.P. Jencks and
20. J. Reuben, Pr
21. J. Nowak and
22. D.G. Hoare, N
23. G.N.J. Port an
24. B. Capon, J. C
25. T.C. Bruice, M
26. M.I. Page, Bi
27. W.P. Jencks and
28. W.P. Jencks, J
29. S. Scheiner, V
(1976).
30. M.I. Page, Ang